

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 10 月 11 日 (11.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/74400 A1

(51) 国際特許分類: A61K 47/48, 47/34, 47/24, 9/00,
45/00, 49/00, A61P 29/00, 37/06, 31/12, 31/04, 31/10,
35/00, 25/00, 9/08, 27/06, 25/04, 23/00, 9/00, 27/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02882

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 3 日 (03.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-101113 2000 年 4 月 3 日 (03.04.2000) JP
特願2001-56912 2001 年 3 月 1 日 (01.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天
製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新
庄3丁目9番19号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 桑野光明

(KUWANO, Mitsuaki) [JP/JP]. 中川雅喜 (NAKA-
GAWA, Masaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県生駒市高
山町8916番-16 参天製薬株式会社 奈良RDセンター
内 Nara (JP). 須原 寛 (SUHARA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒
533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19
号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et
al.); 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目
13番18号 イナビル3階 岸本瑛之助特許事務所内
Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[続葉有]

(54) Title: TRANSPORTERS AND DRUG DELIVERY SYSTEM BY USING THE SAME

(54) 発明の名称: 送達性物質およびそれを利用した薬物デリバリーシステム

(57) Abstract: Excellent transporters which enable a drug to efficaciously exist *in vivo* over a long time are designed and thus a drug delivery system is constructed by using these transporters. The transporters are prepared by forming a covalent bond by reacting polyalkylene glycol or its reactive derivative with a phospholipid and a drug. When systemically or topically administered, these transporters are retained at a target site *in vivo*, thereby making it possible to achieve a sustained drug effect over a long time by a single administration.

(57) 要約:

本発明は、生体内において長期に渡って薬物を有効に存在
させることのできる送達性に優れた物質を創製し、該物質を
利用した薬物デリバリーシステムを構築することを目的とす
る。ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、
リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成した送達性
物質を全身または局所に投与すれば、該物質が生体内のター
ゲット部位で長期間滞留するので、1回の投与で長期に渡り
薬効を持続させることが可能となる。

WO 01/74400 A1

WO 01/74400 A1



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

送達性物質およびそれを利用した薬物デリバリーシステム

5 技術分野

- 本発明は、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成する送達性に優れた物質であり、また、該送達性物質を全身または局所に投与することで、身体の特定位に長期間薬物を滞留させることを可能にする薬物デリバリーシステムに関する。

背景技術

- 網膜、視神経、硝子体等の内眼部における疾患には難治性疾患が多く、その効果的な治療法の開発が望まれている。眼疾患に対しては、薬物を点眼投与して治療するのがもっとも一般的であるが、網膜等の内眼部へは薬物はほとんど移行しない。このことが、内眼部における疾患の治療をより困難にしている。
- そこで、薬物を直接身体の特定位に投与する方法が試みられ、例えば、薬物を含有させたリポソームやマイクロスフェアを硝子体等の内眼部へ投与する技術が報告されている（特表平6-508369号、特開平4-221322号など）。
- しかし、リポソームを用いて薬物の放出を制御することは容易でなく、また、リポソームやマイクロスフェアでは粒子径が大きいために、例えば、硝子体などの内眼部に投与する場合には透明性を維持できなくなることがある。

一方、薬物を経口投与する場合は、薬物が胃、小腸、大腸、肝臓等で吸収、代謝され易く、薬効を発揮させる程度の濃度になるまで特定部位に薬物を移行させることは困難である。

5. このようなことから、生体内において長期に渡って薬物を有効に存在させることのできる送達性に優れた物質を創製し、該物質を利用した薬物デリバリーシステムを構築することは重要な課題である。

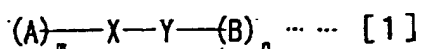
10 発明の開示

- 本発明者らは、送達性物質およびそれを利用する薬物デリバリーシステムに焦点を当てて鋭意研究した結果、ポリエーレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成する送達性に優れた物質を
- 15 創製した。また、該送達性物質を硝子体内に投与すれば、これが網膜内および硝子体内に長期間滞留することから、かかる送達性物質およびそれを用いた全身または局所への薬物デリバリーシステムは、身体の様々な部位における疾患の治療に利用できることを見出した。

- 20 本発明は、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を共有結合させた送達性物質、および該物質を全身または局所へ投与する薬物デリバリーシステムを提供するものである。本発明は、また、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および
- 25 薬物が共有結合した送達性物質を、単独でまたは薬理学上許容される担体または添加剤との組み合わせで、医薬として有効な量で患者に全身または局所に投与する治療方法、さらに該物質の使用を提供するものである。

本発明の送達性物質を全身または局所に投与すると、該物質が生体内のターゲット部位で長期間滞留するので、1回の投与で長期に渡り薬効を持続させることが可能となる。

本発明は、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物が共有結合した下記一般式〔1〕で表される送達性物質である。



(式中、AおよびBは同一かまたは異なって薬物の残基を、Xはポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体の残基を、Yはリン脂質骨格またはリン脂質の残基を、mは0または1以上の整数を、nは0または1を表し、mまたはnの少なくとも一方は0でなく、A、B、XおよびYは、いずれも共有結合している、すなわち、-は共有結合を表す。)

ここで、ポリアルキレングリコールとは、[-O-アルキレン-]を繰り返し単位として含むポリマーであって、該アルキレンは低級アルキル基又はヒドロキシ基で置換されていてもよく、好ましい例としては、該アルキレンが2～3個の炭素鎖で形成されるものが挙げられ、より好ましい例としてはポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールが挙げられる。また、ポリアルキレングリコールの反応性誘導体とは、ポリアルキレングリコールが薬物またはリン脂質と共有結合することができるように、ポリアルキレングリコールの末端を化学修飾したものをいう。該反応性誘導体の好ましい例としては、ポリアルキレングリコールの一方または両方の末端にアミノアルキル基、カルボキシアリル基、メルカプトアルキル基、ヒドラジドアルキル基、マレイミドアルキル基、スルホニルアルキル基、ビニルスルホニルアルキ

ル基、ビニルカルボニル基などを導入したものが挙げられ、より好ましい例としてはアミノエチル基、アミノプロピル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、メルカプトエチル基、ヒドラジドメチル基を導入したものが挙げられる。

- 5 なお、一般式〔1〕において、 m が0である場合、ポリアルキレングリコールの片方の末端に位置するOH基は、アルキル基、アシル基等で保護されていてもよい。

本発明において、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体は、鎖状型、星型、枝分かれ型のいずれでもよく、ターゲット部位における送達性物質の濃度、送達性物質をターゲット部位に存在させる期間等を考慮して適宜選択できる。星型、枝分かれ型のポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体を用いることにより、1つの送達性物質に複数個の薬物を共有結合させることが可能となる。

- 15 結合形態としては、薬物、ポリアルキレングリコール（反応性誘導体を含む）およびリン脂質が、薬物-ポリアルキレングリコール-リン脂質の形で結合していることが好ましいが、ポリアルキレングリコール-リン脂質-薬物の形で結合することもでき、また、薬物-ポリアルキレングリコール-リン脂質-薬物の形で結合することもできる。

また、ポリアルキレングリコールの種類を選択することにより、ポリアルキレングリコールに複数個の薬物を結合させることができる。さらに、リン脂質に薬物を結合させることにより、送達性物質に複数個の薬物を結合させることができる。

本発明の送達性物質を構成するポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体の分子量は、特に制限はなく、生体内の薬物デリバリー部位、共有結合する薬物の種類・性質、

送達性物質の要求濃度、送達性物質を滞留させる期間等を考慮して適宜選択できるが、通常500～200000であり、より好ましくは1000～50000である。

- 本発明において、ポリアルキレングリコール若しくはその
- 5 反応性誘導体と共有結合させる薬物の化学構造は、特に制限はなく、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体と結合し得る官能基を有しておればよい。好ましい例は、ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルボニル基、アミノ基、アルケニル基等を有する薬物である。薬物の種類としては、
- 10 各種の疾患に対して治療効果若しくは予防効果を有する全身または局所用の薬物であれば特に制限はなく、例えば抗炎症薬、免疫抑制薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗腫瘍薬、神経保護薬、血流改善薬、抗緑内障薬、鎮痛薬、麻酔薬、血管新生阻害薬、検査薬などが挙げられる。また、網膜、視
- 15 神経、硝子体などの疾患の治療または予防に用いられる薬物の場合には、種々の原因による内眼部炎症、ウイルスや細菌の感染症、新生血管や網膜細胞の増殖変化を伴った増殖性硝子体網膜症、種々の原因による網膜出血、網膜剥離、網膜芽細胞種などに有効な薬物が挙げられる。例えば、内眼部手術
- 20 に伴う炎症の場合には、リン酸ベタメタゾン等の抗炎症薬が、自己免疫性ブドウ膜炎の場合には、シクロスポリン等の免疫抑制薬が、ウイルス性感染症の場合にはガンシクロビル等の抗ウイルス薬が、術後感染症の場合にはオフロキサシン等の抗菌薬が、増殖性硝子体網膜症の場合には塩酸ドキシソルピシ
- 25 ン、カルムスチン等の抗腫瘍薬、眼科用の検査薬などが用いられる。

ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体と薬物を共有結合させるには、薬物の官能基とポリアルキレング

リコール若しくはその反応性誘導体の官能基を考慮してこれらを化学反応させればよく、汎用される方法を用いてこれらを結合させることができる。ポリアルキレングリコールそのものを用いても共有結合を形成することができるが、その反

5 応性誘導体を用いれば種々の薬物との共有結合を容易に形成することができる。例えばアミノ、チオール、カルボキシル、サクシニミジルカルボキシレート、エポキシド、アルデヒド、イソシアネート、マレイミド、アクリレート、ビニルスルホン等の種々の官能基を有するポリアルキレングリコールの反

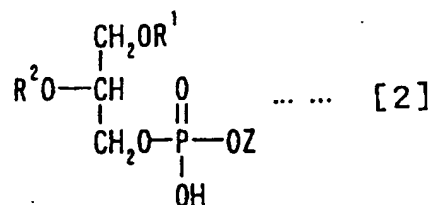
10 応性誘導体が市販されているので、これらの反応性誘導体と官能基を有する薬物とを化学反応させて共有結合を形成することができる。

送達性物質において形成される共有結合としては、例えばエステル結合、アミド結合、エーテル結合、カルバメート結

15 合、ウレア結合、チオウレア結合、スルフィド結合、ジスルフィド結合、スルホン結合、カーボネート結合、炭素炭素結合などが挙げられる。薬物の官能基、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体の官能基、リン脂質の官能基、生体内の滞留期間、患部の部位などを考慮して所望の共有結

20 合を有する送達性物質を合成することができる。

本発明において、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体と共有結合するリン脂質には、特に制限はないが、例えば下記一般式〔2〕で示される化合物またはその塩が挙げられる。



5

(式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なっていて、水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルケニル基またはアルケニルカルボニル基を、 Z はアミノアルキル基、ジアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはジヒドロキシアルキル基をそれぞれ示す。)

10

リン脂質としては、毒性が低く、安全性に優れているものであれば、特に制限はなく、例えば大豆レシチン、卵黄レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、合成レシチン等が挙げられる。一般式 [2] で示される化合物中の R^1 および R^2 としては、例えばラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、オレオイル基、リノレオイル基などのアルキルカルボニル基（アルカノイル基）や、薬物の残基などが、また、 Z としては、例えばアミノエチル基、ヒドロキシエチル基または 2, 3-ジヒドロキシプロピル基などが挙げられる。

15

20

ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体とリン脂質が共有結合するためには、リン脂質は反応活性の官能基を有することが好ましい。リン脂質の官能基は、特に制限されないが、例えばホスファチジルエタノールアミンにおけるアミノ基、ホスファチジルグリセロールにおける水酸基、ホスファチジルセリンにおけるカルボキシル基等の反応活性を有する官能基である。特に好ましいリン脂質はホスファチ

25

ジルエタノールアミンである。

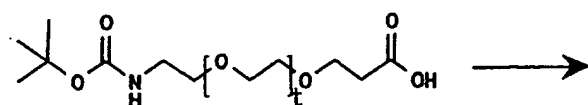
ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体とリン脂質を共有結合させる方法としては、酸無水物を用いる方法、塩化シアヌルを用いる方法、カルボジイミドを用いる方法、グルタルアルデヒドを用いる方法などがあり、これらから最良の方法を適宜選択してポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体を有する化合物とリン脂質を共有結合させることができる。

リン脂質と共有結合させることのできる薬物の化学構造は、特に制限はないが、リン脂質と結合し得る官能基を有しておればよい。薬物の種類としては、例えばポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体と共有結合させる薬物として前記した薬物が挙げられる。また、リン脂質と共有結合させる薬物は、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体と共有結合させる薬物と同一の薬物であっても、異なる薬物であってもよく、疾患、症状、薬効等を考慮して薬物を適宜組み合わせることができる。

本発明の送達性物質は、種々の方法により製造することができる。例えば、下式に示すように化合物[A]をN-ヒドロキシコハク酸イミドと、縮合剤（例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド）の存在下で反応させれば、化合物[B]の活性エステル体を得られる。次いで、化合物[B]の活性エステル部分にアミノ基を有するリン脂質を反応させると、化合物[C]のアミド体を得られる。化合物[C]のアミド体の保護基として導入していたt-ブトキシルカルボニルを酸性下で脱保護し、化合物[C]を化合物[D]のアミン体に導き、このアミン体に活性カルボニル体（例えば、イソチオシアネート）を反応させることにより、本発明

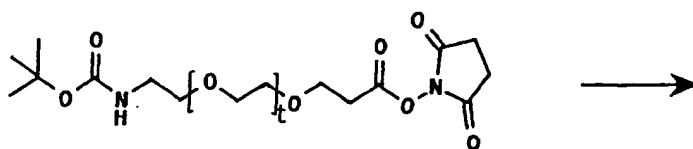
の送達性物質 [E] を得ることができる。

5



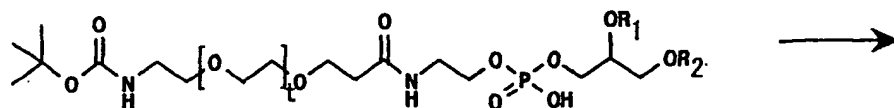
[A]

10



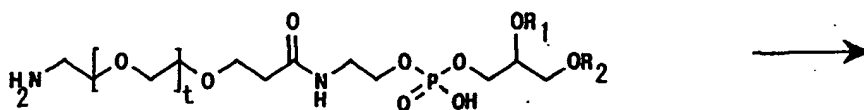
[B]

15



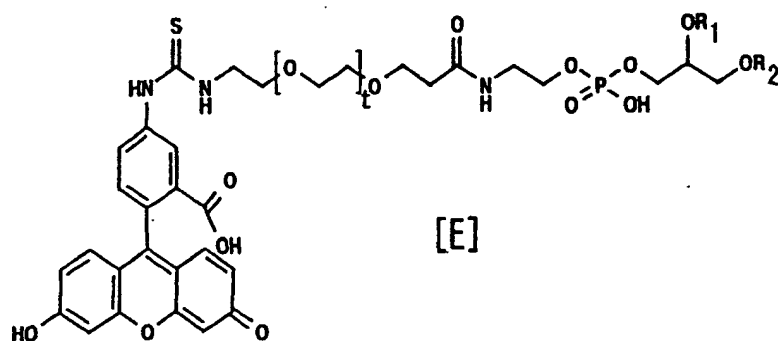
[C]

20



[D]

25



[E]

(式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義であり、 t は 1 以上の整数を表す。)

本発明の送達性物質を全身または局所に投与すれば、送達性物質が身体の特定の部位に滞留し、代謝されることが少ないので、当該部位において薬物が徐々に放出されることによって長期に渡って疾患の治療・予防効果を発揮する。また、身体の特定の部位に滞留した本発明の送達性物質自体が疾患の治療・予防効果を発揮することもある。したがって、本発明の薬物デリバリーシステムは、特にこれまで治療の困難で

10

15

20

25

あった身体の特定部位の治療を1回の投与で長期に渡って治療することを可能とする。

本発明の薬物デリバリーシステムは、本発明の送達性物質を全身または局所に投与することによって、身体の特定部位
5 における種々の疾患の治療または予防のために利用できる。
具体的疾患としては、種々の原因による炎症、ウイルスや細菌の感染症、免疫不全、腫瘍、新生血管や網膜細胞の増殖変化を伴った増殖性硝子体網膜症、視神経疾患、網膜出血、網膜剥離、網膜芽細胞腫などが挙げられる。また、種々の検査
10 薬が共有結合した送達性物質を全身または局所に投与して、
各種の検査を行うことができる。

送達性物質中の薬物含有率は、当該薬物の有効濃度を経時的に維持するのに適当な含有率とすることが望ましい。

本発明の効果は、後述の眼内滞留性試験で詳細に説明する
15 が、モデル薬物としてフルオレセインを共有結合させた送達性物質について、硝子体内注入後の内眼部（硝子体及び網膜）
における当該送達性物質の滞留性を検討した結果、本発明の送達性物質は、硝子体ばかりでなく網膜においても、長期間
（56日以上）に渡って滞留することが明らかとなった。また、視神経保護作用を有することが報告されているDizocilp
20 ine（薬物）単独と、Dizocilpineを共有結合した送達性物質とをそれぞれ硝子体内に注入した後、薬物の眼内動態を比較検討したところ、硝子体、網脈絡膜および視神経における
本発明の送達性物質の濃度はDizocilpine単独を用いた場合
25 よりも100倍以上も高く、消失半減期も著しく延長されることが明らかとなった。

これらの試験結果より、本発明のポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体および／またはリン脂質と共有

結合させる薬物を適宜選択することにより、全身または局所の種々の疾患を少ない投与回数で有効に治療することが可能となる。また、本発明の薬物デリバリーシステムを用いれば、網膜、視神経、硝子体をはじめ身体の特定の部位に送達性物質を効率よく滞留させることができるので、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質等と共有結合させる薬物の量を低減することが可能となり、副作用の軽減効果も発揮できる。

本発明の送達性物質は、生体内の特定の部位に効率よく滞留するので、局所の疾患の治療に特に有効であり、その製剤形態は、特に限定されないが、注射剤、輸液、錠剤、軟膏剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。例えば眼部の疾患に対しては点眼剤、注射剤、灌流液、イオントフォーシス、針なし注射等の各種の剤型、投与方法を利用できる。本発明の薬物デリバリーシステムにおける送達性物質は、汎用される処方により、その投与方法（眼内投与など）に適した製剤形態に調製できる。例えば、注射剤は、具体的調製例を実施例の項で説明するが、前記の製造方法で製造した送達性物質をBSS (Balanced Salt Solution) 溶液、グリセリン溶液、ヒアルロン酸溶液などに溶解させて調製することができ、必要に応じ安定化剤、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、保存剤などを適宜添加することができる。

安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。緩衝剤としては、例えばクエン酸、ホウ酸、リン酸水素ナトリウム、水酢酸、トロメタモール、

イブシロン- アミノカプロン酸等を挙げることができる。pH
調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水
酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水
素ナトリウム等を挙げることができる。保存剤としては、例
5 えばソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウ
ム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安
息香酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、クロロブ
タノール、グルコン酸クロルヘキシジン等を挙げることがで
きる。

10

図面の簡単な説明

図 1 は、硝子体組織における経時的濃度変化（21日間）
を示すグラフである。

図 2 は、網脈絡膜組織における経時的濃度変化（21日間）
15 を示すグラフである。

図 3 は、視神経組織における経時的濃度変化（21日間）
を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

20 以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、これらの実施
例は本発明の理解を助けるためのものであって、発明の範囲
を限定するものではない。

a. 送達性物質の製造

本発明の薬物デリバリーシステムに使用できる送達性物質
25 の製造例を以下に示す。

実施例 1

（1）送達性物質 A：

① ポリエチレングリコール（分子量 5000）の一方の末端

アルコールの水素原子がチオウレイドエチルで置換され、他方の末端アルコールの水素原子がカルボニルエチルで置換されたもの、

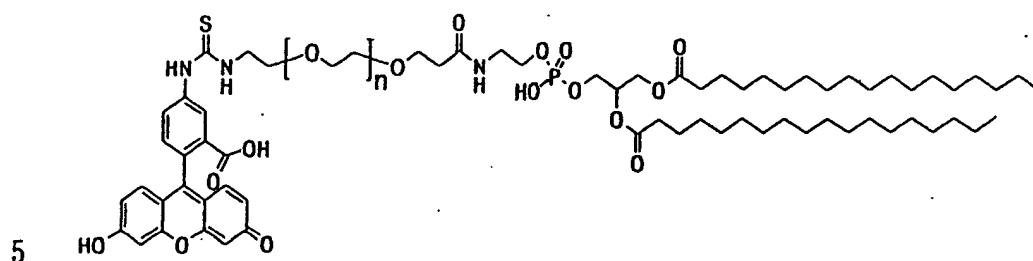
②フルオレセインおよび

- 5 ③ L- α -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを共有結合させたもの [化学式 6]

- ポリエチレングリコール (分子量 5000) の一方の末端アルコールの水素原子がフルオレセイニルチオウレイドエチルで置換され、他方の末端アルコールの水素原子がサクシニミジルオキシカルボニルエチルで置換された活性エステル体 (Fluor-NHS-5k) [日本油脂社製] (0.20 g、約 40 μ mol) と L- α -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (61 mg、82 μ mol) に塩化メチレン (10 ml)、クロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (25 μ l、0.18 mmol) を加え、一夜室温で攪拌後、トシル酸 (40 mg、0.21 mmol) を加え、減圧濃縮した。これに 2-プロパノール (5 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌後、結晶を濾取し、その結晶にメタノール (10 ml) を加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残留物に 2-プロパノールを加えて濾取すると、送達性物質 A 151 mg がオレンジ色結晶として得られた。
- 10
15
20

mp: 56.5 - 64.5 $^{\circ}$ C

IR (KBr, cm^{-1}): 2886、1741、1611、1468、1344



(2) 送達性物質 B :

- ① ポリエチレングリコール (分子量 5000) の末端アルコールの一方の水素原子がチオウレイドエチルで置換され、他方の水素原子がカルボニルエチルで置換されたもの、
- 10 ② フルオレセインおよび
- ③ L- α -ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンを共有結合させたもの
- mp : 49.0 - 51.0 °C
- IR (KBr, cm⁻¹) : 2889、1741、1613、
- 15 1468、1344

- (3) 送達性物質 C : ① ポリエチレングリコール (分子量 1000) の末端アルコールの一方の水素原子がチオウレイドエチルで置換され、他方の水素原子がカルボニルエチルで置換されたもの、
- 20 ② フルオレセインおよび
- ③ L- α -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを共有結合させたもの
- mp : 55.0 - 65.0 °C
- 25 IR (KBr, cm⁻¹) : 3313、2917、2850、1748、1617、1540、1468、1349

(4) 送達性物質 D :

- ① ポリエチレングリコール（分子量 10000）の末端アルコールの一方の水素原子がチオウレイドエチルで置換され、他方の水素原子がカルボニルエチルで置換されたもの、
- ② フルオレセインおよび
- 5 ③ L- α -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを共有結合させたもの
- mp : 55.0 - 60.0 °C
- IR (KBr, cm^{-1}) : 2885、1745、1614、1468、1343

10

（５）送達性物質 E :

- ① ポリエチレングリコール（分子量 5000）の末端アルコールの一方の水素原子がチオウレイドエチルで置換され、他方の水素原子がカルボニルエチルで置換されたもの、
- 15 ② フルオレセインおよび
- ③ L- α -ジミリストイルホスファチジルエタノールアミンを共有結合させたもの
- mp : 65.0 - 75.0 °C
- IR (KBr, cm^{-1}) : 2886、1774、1618、
- 20 1467、1344

実施例 2

送達性物質 F :

- ① ポリエチレングリコール（分子量 5000）の両末端アルコールの水素原子がカルボニルエチルで置換されたもの、
- 25 ② (±)-3,4-ジヒドロ-2-[5-メトキシ-2-[3-[2-(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシエチルアミノ]プロポキシ]フェニル]-4-メチル-3-オキ

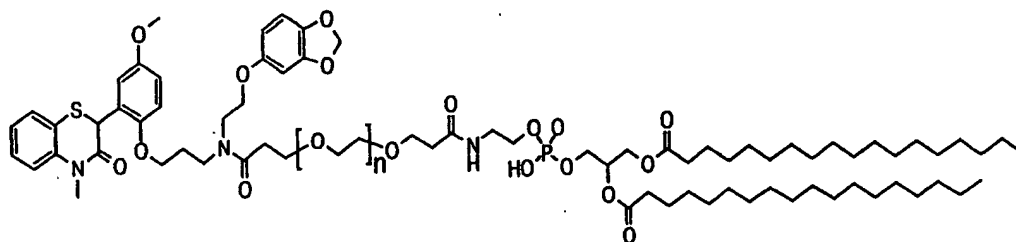
ソー 2H-1; 4-ベンゾチアジンおよび

③ L- α -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン
を共有結合させたもの [化学式 7]

(±)-3, 4-ジヒドロ-2-[5-メトキシ-2-
5 [3-[2-(3, 4-メチレンジオキシ)フェノキシエチ
ルアミノ]プロポキシ]フェニル]-4-メチル-3-オキ
ソー 2H-1, 4-ベンゾチアジン-1-カルボキシ酸塩 [この化
合物は、特開昭 62-123181 号公開公報にその製造方
法が開示されている。] (54 mg、88 μ mol) にクロ
10 ロホルム (5 ml) を加え、室温で攪拌した。トリエチルア
ミン (0.04 ml、0.3 mmol)、次いで、ポリエチ
レングリコール (分子量 5000) の一方の末端アルコール
の水素原子が L- α -ジステアロイルホスファチジロキシ
エチルアミノカルボニルエチルで置換され、他方の末端アル
15 コールの水素原子がサクシニミジロキシカルボニルエチル
で置換された活性エステル体 (DSPE-NHS-5000)
[日本油脂社製] (0.30 g、約 50 μ mol) を加えた。
一時間後パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.20 g、1.
1 mmol) を加え、減圧濃縮した。これに 2-プロパノール
20 (2.0 ml) を加え、室温で 15 分間攪拌後、不溶物を濾
取すると、送達性物質 F 0.28 g が無色結晶として得られ
た。

mp: 51.7-56.1 $^{\circ}$ C

IR (KBr, cm^{-1}): 2887、1742、1467、
25 1113



5 実施例 3

送達性物質 G :

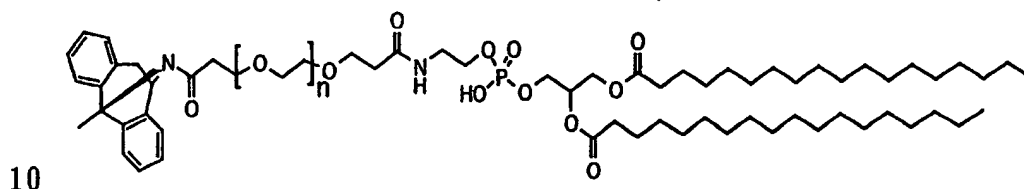
- ① ポリエチレングリコール（分子量 5000）の両末端アルコールの水素原子をカルボニルエチルで置換したもの、
- ② [5R, 10S] - (+) - 5-メチル-10, 11-ジ
10 ヒドロ-5H-ジベンゾ[*a*, *d*]シクロヘプテン-5, 10-イミンおよび
- ③ L- α -ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを共有結合させたもの [化学式 8]

窒素雰囲気下、[5R, 10S] - (+) - 5-メチル-
15 10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[*a*, *d*]シクロヘプテン-5, 10-イミン [Dizocilpine] マレイン酸塩 (0.12 g、0.36 mmol) に塩化メチレン (6.4 ml) を加え、室温で攪拌した。トリエチルアミン (0.18 ml、1.3 mmol)、次いで、ポリエチレングリコール
20 ル（分子量 5000）の一方の末端アルコールの水素原子が L- α -ジステアロイルホスファチジルオキシエチルアミノカルボニルエチルで置換され、他方の末端アルコールの水素原子がサクシニミジルオキシカルボニルエチルで置換された活性エステル体 (DSPE-NHS-5000) [日本油脂
25 社製] (1.9 g、約 0.32 mmol) を加え、一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、これに 0.1 N 塩酸 (100 ml) を加え、クロロホルム (100 ml) で 3 回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、生じた結晶をジエチルエーテルで濾取すると、送達性物質 G 0.27 g が無色結晶として得られた。

m p : 52.4 – 56.9 °C

5 I R (K B r, c m⁻¹) : 3434、2885、1742、1715、1467、1344、1149、1120



b. 製剤例 (注射剤)

送達性物質 G 30 m g に滅菌した 2.6 % グリセリン溶液 10 m L を加え、この液を攪拌しながら 60 °C に加温し、送達性物質 G を溶解させた注射液を調製した。本発明の送達性物質の種類および添加物の混合比を適宜変更することにより、

15 所望の注射液を得ることができる。

c. フルオロフォトメトリー法による眼内滞留試験

蛍光色素を含有する送達性物質 A および B を用いて、以下の方法で眼内滞留試験を行った。

20 送達性物質の調製 :

送達性物質 A、B 各 36 m g に滅菌した 2.6 % グリセリン溶液 10 m L を加え、この液を攪拌しながら 60 °C に加温し、送達性物質 A を溶解させて注射液と送達性物質 B を溶解させた注射液を調製した。また、比較のために、送達性物質

25 A、B の代わりにフルオレセインナトリウムを用い、上記と同様の操作をして、フルオレセインナトリウム 10 μ g / m L の注射液を調製した。

投与方法及び測定方法 :

- 1) 塩酸ケタミン水溶液 (50 mg/mL) と塩酸キシラジン水溶液 (50 mg/mL) の 7 : 3 混合溶液を白色家ウサギに筋肉内投与しこれを麻酔した。
- 2) 両眼にトロピカミド (0.5%) / 塩酸フェニレフリン (0.5%) 点眼液を点眼し両眼とも散瞳させた。
- 3) 両眼を塩酸オキシプロカイン (0.5%) 点眼液で眼表面麻酔した。
- 4) 眼毛様体扁平部より 30 G 針の注射器を用いて、上記各注射液を硝子体中央部に投与した。
- 5) 硝子体内投与直後、投与後 1、4、7、15、35 および 56 日後にフルオロフォトメトリー装置を用いて、経時的に眼内蛍光強度を測定し、検量線を作成して硝子体および網膜における濃度推移を求め、それぞれの半減期を算出した。なお、眼内蛍光強度を測定する前にも、上記 1) と 2) の操作を行った。

結果：

送達性物質 A および B、並びにフルオレセインナトリウムの硝子体内における半減期を表 1 に、また、これらの網膜内における半減期を表 2 に示す。なお、表 1 および表 2 中の数値は、各 3 例の平均値である。

表 1

被 験 物 質	半減期 (日)
送達性物質 A	7.0
送達性物質 B	5.0
フルオレセインナトリウム	0.2 未満

(表中の値は、硝子体注入後 1 ~ 35 日間のデータからモー

メント法を用いて算出した値である。)

表 2

被 験 物 質	半減期 (日)
送達性物質 A	19.5
送達性物質 B	16.5
フルオレセインナトリウム	0.1未満

5

(表中の値は、硝子体注入後 1～56 日間のデータをモーメント法を用いて算出した値である。)

10 考察：

表 1 から明らかなように、送達性物質 A および B の硝子体内における半減期は 5.0～7.0 日であるのに対し、フルオレセインナトリウムのそれは 5 時間未満にすぎない。このことから、本発明の送達性物質は硝子体内における滞留期間を顕著に延長することがわかる。また、表 2 から明かなように、送達性物質 A および B の網膜における半減期は 16.5～19.5 日であるのに対し、フルオレセインナトリウムのそれは 2.4 時間未満にすぎない。このことから、硝子体内に投与した本発明の送達性物質は網膜に移行して網膜内で長期間滞留していることがわかる。

20 d. 放射性同位体を用いた眼内滞留試験

送達性物質 G の内眼部（硝子体、網膜、視神経等）における滞留効果を検討するために、以下の方法で放射性同位体を用いた眼内滞留試験を行った。

25 薬液調製：

送達性物質 G を 9 mg 秤取り、5 mL メスフラスコ内で 2.6% グリセリン溶液に溶解させ、全量を 5 mL とした。また、別の試験管に送達性物質 G をトリチウム [^3H] で置換した

化合物（以下「送達性物質 G [3 H]」という）37 MBq / mL のトルエン／エタノール溶液（1 : 1）200 μ L を入れ、窒素気流下でトルエン／エタノールを留去した。この試験管に、先に調製した5 mL の送達性物質 G の溶液を加えて攪拌し、投与液とした。

一方、[5 R, 10 S] - (+) - 5 - メチル - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [*a*, *d*] シクロヘプテン - 5, 10 - イミン マレイン酸塩（以下「比較物質 X」という）0.96 mg を秤取り、10 mL メスフラスコ内で2.6 % グリセリン溶液に溶解させ、全量を10 mL とした。また、別の試験管に比較物質 X をトリチウム [3 H] で置換した化合物（以下「比較物質 X [3 H]」という）37 MBq / mL のエタノール溶液を400 μ L 入れ、窒素気流下でエタノールを留去した。この試験管に、先に調製した10 mL の比較物質 X の溶液を加えて攪拌し、投与液とした。なお、調製に際しては、すべて滅菌した器具を用いた。

硝子体内への注入：

日本白色ウサギに、塩酸ケタミン水溶液と塩酸キシラジン水溶液の7 : 3 混合溶液を1 mL / kg の割合で筋肉内注射し、これを麻酔した。つぎに、両眼を塩酸オキシプロカイン（0.5 %）点眼液で眼表面麻酔した後、各被験物質の投与液（100 μ l / eye）を30 G 針を用いて硝子体に注入した。注入は、網膜に針を刺さないように、針にストッパーをつけて行った。表3に各投与液の濃度、投与量等を示す。

25

表 3

5

投与液	濃 度 ($\mu\text{mol/mL}$)	投与量 (μL)	投与放射能 (KBq/eye)
送達性物質 G [^3H]	0.300	100	148
比較物質 X [^3H]	0.326	100	148

試料採取：

投与後所定日経てから、ペントバルビタールナトリウム水溶液 (50 mg/mL) 5 mL を日本白色ウサギの耳静脈に
 10 投与しこれを麻酔致死させた。眼球を約 10 mL の生食で洗浄した後、目頭または目尻にハサミを入れて眼球の周囲を切り、眼球を摘出した。眼球を生理食塩水で2回洗浄し、過剰の水分を紙で拭き取った。眼球結膜を取り除いた後、房水を1 mL シリンジを用いて約 0.2 mL 採取した。次に、眼球
 15 を液体窒素に浸し凍結させ、カミソリで赤道部分で2分割し、前部より硝子体、水晶体、虹彩・毛様体、及び角膜、後部より硝子体、網脈絡膜、視神経を採取した。

測定用試料の調製：

採取した硝子体、網脈絡膜および視神経の湿重量を測定した。測定後、これらを組織溶解剤を用いて溶解させた後、液体シンチレーターを加えた。
 20

標準放射能試料の調製：

送達性物質 G [^3H] 投与液および比較物質 X [^3H] 投与液をそれぞれ 1000 倍希釈して、これらを標準放射能試料とした。
 25

定量方法：

調製した測定試料および標準放射能試料の放射能濃度を液体シンチレーションカウンターで測定した。各標準放射能試

料の放射能より、被験物質 1 n g 当たりの放射活性 A (d p m / p m o l) を求め、次式より各組織中放射能濃度を算出した。

$$5 \quad \text{組織中放射能濃度} = \frac{\text{各組織試料中の放射能 (dpm)} / A \text{ (dpm/pmol)}}{\text{組織湿重量 (g)}} \\ (\text{pmol eq. / g})$$

薬物動態パラメーターの算出：

硝子体内に注入後 1 ～ 2 1 日間の眼内組織における各被験
10 物質濃度推移から、モーメント法により消失半減期を算出した。

結果：

送達性物質 G および比較物質 X の硝子体内注入後の硝子体、
網脈絡膜および視神経における各濃度推移をそれぞれ図 1、
15 図 2 および図 3 に示す。また、送達性物質 G および比較物質 X の硝子体および網膜における半減期をそれぞれ表 4 および表 5 に示す。なお、表 4 および表 5 中の数値は、各 3 例の平均値である。

表 4

被 験 物 質	半減期 (日)
送達性物質 G	3. 3
比較物質 X	0. 5

表 5

被 験 物 質	半減期 (日)
送達性物質 G	7. 0
比較物質 X	0. 6

考察：

図 1 ～ 3 から明らかなように、送達性物質 G を硝子体に投与した場合に、当該送達性物質が硝子体、網脈絡膜および視神経などの後眼部に移行して長期間に渡って高濃度で滞留している。また、表 4 および表 5 より、送達性物質の半減期は、比較物質 X の半減期よりも 6 ～ 10 倍程度延長されることがわかる。

本発明の送達性物質は、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成する送達性に優れた物質である。そして、本発明の送達性物質を利用する薬物デリバリーシステムは、硝子体、網膜、視神経などの後眼部に送達性物質を長期間滞留させることができる。したがって、本発明の送達性物質を全身または局所に投与する薬物デリバリーシステムは、1 回の投与で身体の特定位の種々の疾患を長期に渡って治療または予防することを可能とする。

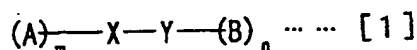
産業上の利用可能性

本発明は、ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成する送達性に優れた物質およびこれを用いる薬物デリバリーシステムを提供するものである。

請求の範囲

1. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物が共有結合した送達性物質。

- 5 2. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物が共有結合した下記一般式〔1〕で表される送達性物質。



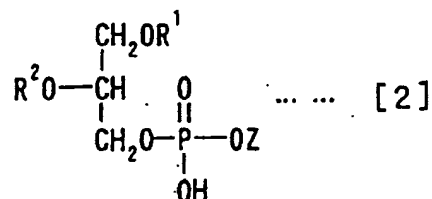
- 10 (式中、AおよびBは同一かまたは異なって薬物の残基を、Xはポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体の残基を、Yはリン脂質骨格またはリン脂質の残基を、mは0または1以上の整数を、nは0、1または2を表し、mおよびnの少なくとも一方は0でなく、A、B、XおよびYはい
- 15 ずれも共有結合している。)

3. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体の分子量が500～200000である請求項1記載の送達性物質。

- 20 4. 薬物が、抗炎症薬、免疫抑制薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗腫瘍薬、神経保護薬、血流改善薬、抗緑内障薬、鎮痛薬、麻酔薬、血管新生阻害薬または検査薬である請求項1記載の送達性物質。

5. リン脂質が、下記一般式〔2〕で表されるリン化合物またはその塩である請求項1記載の送達性物質。

25



(式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルケニル基またはアルケニルカルボニル基を、 Z はアミノアルキル基、ジアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはジヒドロキシアルキル基をそれぞれ示す。)

6. R^1 および R^2 のうちの少なくとも一方が、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、オレオイル基またはリノレオイル基である請求項 5 記載の送達性物質。

7. Z が、アミノエチル基、ヒドロキシエチル基または 2, 3 - ジヒドロキシプロピル基である請求項 5 記載の送達性物質。

8. 送達性物質における共有結合が、エステル結合、アミド結合、エーテル結合、カルバメート結合、ウレア結合、チオウレア結合、スルフィド結合、ジスルフィド結合、スルホン結合、カーボネート結合または炭素-炭素結合である請求項 1 記載の送達性物質。

9. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成した送達性物質を全身または局所に投与することを特徴とする薬物デリバリーシステム。

10. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成した送達性物質を点眼投与することを特徴とする薬物デリバリーシステム。

11. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物を反応させて共有結合を形成した送達性物質を硝子体内に投与することを特徴とする硝子

体、網膜または視神経への薬物デリバリーシステム。

12. 薬物が、抗炎症薬、免疫抑制薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗腫瘍薬、神経保護薬、血流改善薬、抗緑内障薬、鎮痛薬、麻酔薬、血管新生阻害薬または検査薬
5 である請求項9記載の薬物デリバリーシステム。

13. 薬物が、眼疾患の治療または予防のための薬物である請求項10記載の薬物デリバリーシステム。

14. 薬物が、網膜、視神経若しくは硝子体疾患の治療または予防のための薬物である請求項11記載の薬物デ
10 リバリーシステム。

15. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物が共有結合した送達性物質を、単独でまたは薬理学上許容される担体または添加剤との組み合わせで、医薬として有効な量で患者に全身または局所に投
15 与する治療方法。

16. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物が共有結合した送達性物質を、単独でまたは薬理学上許容される担体または添加剤との組み合わせで、医薬として有効な量で点眼投与する眼疾患治療方
20 法。

17. ポリアルキレングリコール若しくはその反応性誘導体、リン脂質および薬物が共有結合した送達性物質を、単独でまたは薬理学上許容される担体または添加剤との組み合わせで、医薬として有効な量で硝子体内に投与する硝子体、
25 網膜または視神経の疾患治療方法。

18. 薬物が、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗腫瘍剤抗炎症薬、免疫抑制薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗腫瘍薬、神経保護薬剤、

血流改善薬剤、抗緑内障薬剤、鎮痛薬剤、麻酔薬剤、血管新生阻害薬剤または検査薬である請求項 15 記載の治療方法。

19. 薬物が、眼疾患の治療または予防のための薬物である請求項 16 記載の治療方法。

5 20. 薬物が、網膜、視神経若しくは硝子体疾患の治療または予防のための薬物である請求項 17 記載の治療方法。

10

15

20

25

Fig.1

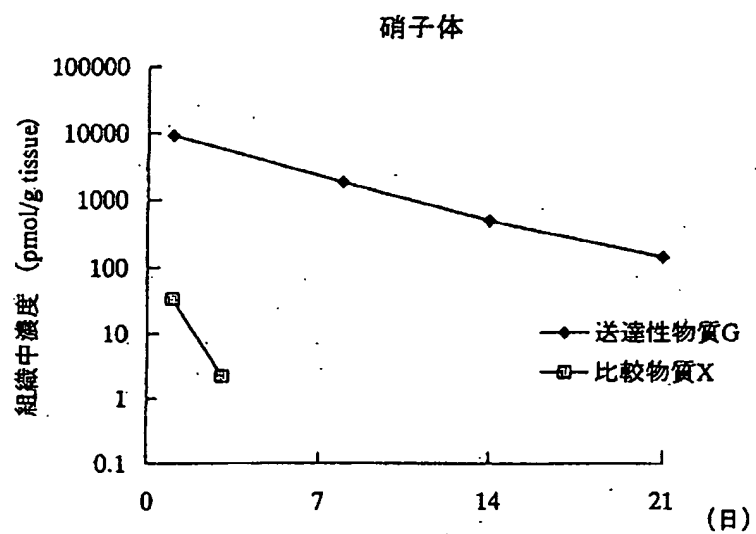


Fig.2

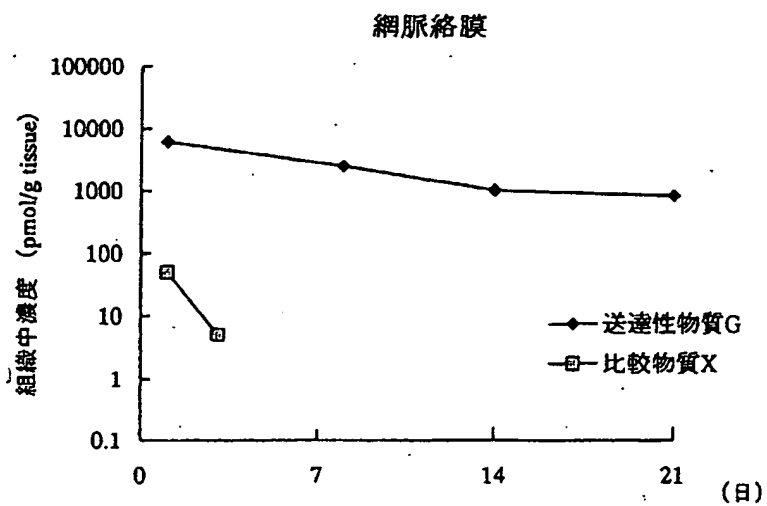
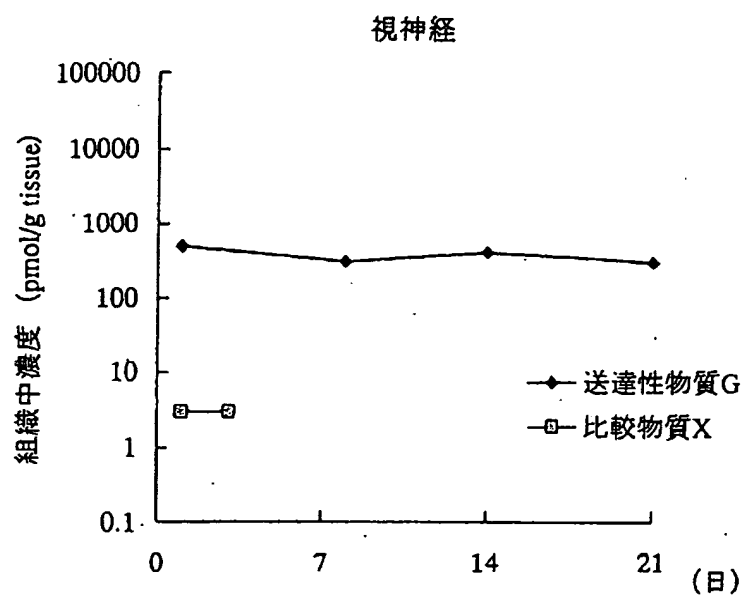


Fig.3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ A61K47/48, 47/34, 47/24, 9/00, 45/00, 49/00, A61P29/00, 37/06, 31/12, 31/04, 31/10, 35/00, 25/00, 9/08, 27/06, 25/04, 23/00, 9/00, 27/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ A61K47/48, 47/34, 47/24, 9/00, 45/00, 49/00, A61P29/00, 37/06, 31/12, 31/04, 31/10, 35/00, 25/00, 9/08, 27/06, 25/04, 23/00, 9/00, 27/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, 657463, A1 (NOF Corporation), 14 June, 1995 (14.06.95), especially, Claim 7; page 10, lines 50 to 57; page 14, lines 31 to 36, & JP, 7-157441, A & JP, 7-157493, A & JP, 165770, A & JP, 7-165771, A & CA, 2137296, A & CA, 2137297, A & US, 5463066, A & US, 5540935, A & JP, 7-291853, A & CA, 2137297, A	1-9, 12 10, 11, 13, 14
X A	JP, 8-117586, A (NOF Corporation), 14 May, 1996 (14.05.96) (Family: none) especially, Claims; Par. Nos. [0036], [0037], [0039] to [0041]	1-9, 12 10, 11, 13, 14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 June, 2001 (06.06.01)		Date of mailing of the international search report 19 June, 2001 (19.06.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02882

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

They pertain to methods for treatment of the human body by therapy (Article 17(2)(a)(i) of PCT and PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 01/02882

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K47/48, 47/34, 47/24, 9/00, 45/00, 49/00, A61P29/00, 37/06, 31/12, 31/04, 31/10, 35/00, 25/00, 9/08, 27/06, 25/04, 23/00, 9/00, 27/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K47/48, 47/34, 47/24, 9/00, 45/00, 49/00, A61P29/00, 37/06, 31/12, 31/04, 31/10, 35/00, 25/00, 9/08, 27/06, 25/04, 23/00, 9/00, 27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, 657463, A1 (NOF CORPORATION) 14. 6月. 1995 (14. 06. 95) (特に、クレーム7, 第10頁50-57行, 第14頁31-36行) & JP, 7-157441, A & JP, 7-157493, A & JP, 165770, A & JP, 7-165771, A & CA, 2137296, A & CA, 2137297, A & US, 5463066, A & US, 5540935, A & JP, 7-291853, A & CA, 2137297, A	1-9, 12 10, 11, 13, 14
X A	JP, 8-117586, A (日本油脂株式会社) 14. 5月. 1996 (14. 05. 96) (ファミリーなし) (特に、クレーム, [0036][0037][0039]~[0041])	1-9, 12 10, 11, 13, 14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 06. 01

国際調査報告の発送日

19.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。